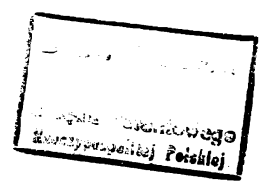


Opublikowano dnia 30 kwietnia 1954 r.

C07d 7/30



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 35844

Kl. 12 q, 24

Spofa, Spojené farmaceutické závody, národní podnik
(Praga, Czechosłowacja)

Sposób wytwarzania biologicznie czynnych pochodnych kumaryny

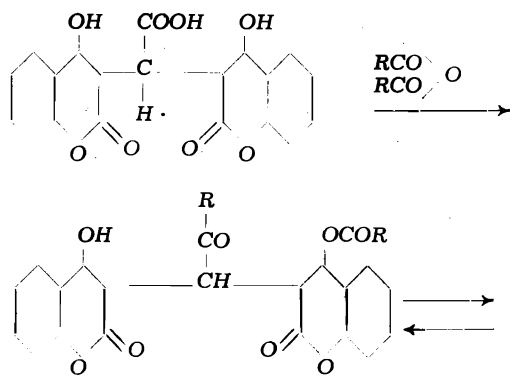
Udzielono patentu z mocą od dnia 29 grudnia 1950 r.

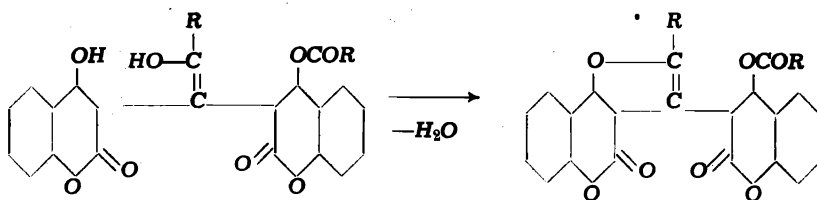
Pierwszeństwo: 31 grudnia 1949 r. (Czechosłowacja)

Jest rzeczą znaną, że pewne pochodne kumaryny działają powstrzymująco na krzepnięcie krwi. Jakkolwiek działanie fizjologiczne poszczególnych czynnych pochodnych kumaryny jakościowo nie wykazuje różnic, różni się ono ilościowo: intensywnością, szybkością rozpoczęcia i czasem działania oraz przebiegiem zaniku działania. Dotychczas nie udało się zbadać wszystkich zależności, które zachodzą między składem chemicznym pochodnych kumaryny i ich działaniem pod względem jakościowym i ilościowym. Dlatego też zupełnie nie spodziewano się, że związki typu 3 — [kumaryno — 3', 4' : 3'', 2'' (— 5'' — alkylfurylo — 4'')] — 4 — oksykumarynowego przeciwdziałają koagulacji, przy czym w porównaniu z działaniem innych środków przeciw koagulacji, działanie ich szybko się rozpoczyna i szybko zanika, przez co związki te szczególnie nadają się do użytku klinicznego. Związki

te nie są dotychczas w literaturze opisane, a ich otrzymywanie nie było dotychczas znane.

Zostało stwierdzone, że można otrzymywać pochodne kumarynowe wyżej wymienionego typu według następującego schematu:





R = alkil, aryl

Na kwas bis — 4 — oksykumarynylooctowy lub na produkt jego odwodnienia, otrzymany według patentu nr 34773, działa się bezwodnikami alifatycznymi kwasów, najkorzystniej bezwodnikami kwasów alifatycznych o liczbie atomów węgla niższej niż 5, np. bezwodnikiem kwasu octowego, propionowego i tym podobnych.

Jak wynika ze schematu, wymieniona wyżej reakcja przebiega pomiędzy bezwodnikami kwasów alifatycznych a kwasem bis — 4 — oksykumarynylooctowym lub produktem jego odwodnienia w ten sposób, że następuje odwodnienie i odczepienie dwutlenku węgla, a równocześnie podstawienie do łańcucha, przy czym przejściowo powstaje cały szereg nietrwałych produktów pośrednich. W końcu otrzymuje się sposobem według wynalazku trwały produkt acylowany, który można bardzo łatwo odacylować, przez zmydlenie, w wyniku czego otrzymuje się wysokowartościowy środek przeciw koagulacji. Związek ten cechuje szybkość rozpoczęcia i krótkotrwałość zanikania działania.

Przykład I. 10 g kwasu bis—4—oksykumarynylooctowego wprowadza się do 40 cm³ bezwodnika octowego i gotuje przez 2 godziny. Mieszalinę pozostawia się do ostudzenia i odsącza produkt wykrystalizowany. Otrzymuje się około 10 g 3 — [kumaryno — 3', 4' : 3'', 2'' — 5'' — metylofurylo — 4''] — 4 — acetoksykumaryny o temperaturze topnienia 252° C.

Przykład II. 10 g produktu odwodnienia kwasu bis — 4 — oksykumarynylooctowego według patentu nr 34773 wprowadza się do 40 cm³

bezwodnika octowego i gotuje przez 2 godziny. Po oziębieniu odsącza się krystaliczny osad. Otrzymuje się około 10 g 3 — [kumaryno — 3', 4' : 3'', 2'' — (— 5'' — metylofurylo — 4'')] — 4 — acetoksykumaryny o temperaturze topnienia 252° C.

Przykład III. 1 g kwasu bis — 4 — oksykumarynylooctowego gotuje się z 4 cm³ bezwodnika kwasu propionowego. Otrzymany po oziębieniu produkt krystaliczny jest 3 — [kumaryno — 3', 4' : 3'', 2'' — (— 5'' — etylofurylo — 4'')] — 4 — propoksykumaryną o temperaturze topnienia 217° C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania biologicznie czynnych pochodnych kumaryny, znamienny tym, że na kwas bis — 4 — oksykumarynylooctowy lub na produkt jego odwodnienia, otrzymany według patentu nr 34773, działa się bezwodnikami kwasów alifatycznych, najkorzystniej bezwodnikami kwasów alifatycznych o liczbie atomów węgla mniejszej niż 5.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się bezwodnik kwasu propionowego.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się bezwodnik kwasu octowego.

Spółka,

Spojené farmaceutické závody,
národní podnik

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych